

Mariusz Siemiński¹,
Łukasz Skorupa¹,
Karolina Wiśniewska-Skorupa²

¹Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej,
Gdański Uniwersytet Medyczny

²Centrum Medyczne LuxMed w Gdańsku

Diagnostyka i terapia bezsenności w praktyce ogólnolekarskiej

Część II: Terapia bezsenności

Diagnostics and therapy of insomnia in general practice

Part II: Therapy of insomnia

STRESZCZENIE

Bezsennaść ma zbyt wiele negatywnych konsekwencji (pogorszenie jakości życia, podwyższone ryzyko chorób krążenia, zaburzeń nastroju i funkcji poznawczych), by po jej rozpoznaniu nie zainicjować terapii. Istnieją nefarmakologiczne i farmakologiczne metody terapii. Do metod nefarmakologicznych zalicza się: psychoedukację w zakresie higieny snu, trening relaksacyjny, restrykcję snu, kontrolę bodźców oraz terapię poznawczą. W przypadku niepowodzenia metod nefarmakologicznych należy rozważyć terapię farmakologiczną. W leczeniu krótkotrwałym bezsenności można wykorzystać benzodiazepiny oraz agonistów receptora benzodiazepinowego. W leczeniu długotrwałym należy zastosować leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym. Można się spodziewać, że w najbliższym czasie będą dostępne w Polsce substancje regulujące sen poprzez interwencję w układach melatoninergicznym oraz oreksynergicznym.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 1, 12–18

Słowa kluczowe: bezsenność, terapia poznawcza, higiena snu, benzodiazepiny, leki przeciwdepresyjne, melatonina

ABSTRACT

Insomnia has too many negative consequences (deterioration of the quality of life, increased risk of cardiovascular disease, mood disorders and cognitive functions), so as not to initiate therapy after diagnosis. We have non-pharmacological and pharmacological methods of therapy. Nonpharmacological methods include: psychoeducation in the field of sleep hygiene, relaxation training, sleep restriction, stimulus control and cognitive therapy. If non-pharmacological methods fail, pharmacological therapy should be considered. In the treatment of short-term insomnia, benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists

Adres do korespondencji:

Mariusz Siemiński,
Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej GUMed,
ul. Smoluchowskiego 17, 80–212 Gdańsk,
e-mail: msiem@wp.pl

Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 1897–3590

may be used. In long-term treatment, one should rely on the use of antidepressants with a sedative effect. It can be expected that in the near future substances regulating sleep through intervention in the melatonergic and orexinergic systems will be available in Poland.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 1, 12–18

Key words: insomnia, cognitive therapy, sleep hygiene, benzodiazepines, antidepressants, melatonin

WSTĘP

Bezsenna pogarsza istotnie jakość życia pacjentów, zwiększa także ryzyko zachorowania na zaburzenia nastroju czy choroby układu krążenia. Wpływa również negatywnie na funkcjonowanie poznawcze pacjentów. Z tego względu po postawieniu rozpoznania bezsenności należy włączyć odpowiednie leczenie. W poniższym artykule przedstawiono zasady niefarmakologicznej i farmakologicznej terapii bezsenności.

TERAPIA BEZSENNOŚCI

Terapia bezsenności powinna być zindywidualizowana. Oczywiście, twierdzenie to jest słuszne w przypadku każdej choroby, ale w przebiegu bezsenności — wobec jej różnych fenotypów, możliwych mechanizmów, złożonych relacji z chorobami współwystępującymi oraz istotnego elementu indywidualnych uwarunkowań psychologicznych — znajduje ono szczególne uzasadnienie.

Bezsenna, jak wynika z teorii etiopatologicznej “3P”, jest najczęściej konsekwencją nawarstwienia wielu różnych czynników sprawczych. Również skuteczna terapia powinna mieć analogiczną — „warstwową” strukturę, będącą logiczną reakcją na dane pochodzące z wywiadu od pacjenta. Lekarz prowadzący chorego z bezsennością powinien:

- 1) wyeliminować/opanować choroby, których objawami są trudności z inicjacją bądź utrzymaniem snu;
- 2) podjąć wspólnie z pacjentem próbę wyeliminowania czynników zewnętrznych zaburzających sen oraz

- 3) dostępnymi metodami terapeutycznymi wpłynąć na psychologiczne (np. poprzez terapię poznawczo-behawioralną) lub neurobiologiczne (np. poprzez farmakoterapię) patologiczne mechanizmy bezsenności.

Terapia schorzeń, których bezsenna jest jednym z objawów, oczywiście będzie możliwa pod warunkiem ich prawidłowego rozpoznaniu. Rodzaj skarg na problemy ze snem, jakie zgłasza pacjent, to cenna wskazówka. Wieczorne problemy z inicjacją snu mogą wynikać z dolegliwości somatycznych (np. objawów zespołu niespokojnych nóg, dolegliwości bólowych), zespołu przesuniętej (opóźnionej) fazy snu (gdy pacjent przesypia wystarczającą liczbę godzin wciągu doby, ale zasypia ze znacznym opóźnieniem, co w warunkach na przykład pracy zawodowej skutkuje uczuciem niewyspania), wieczornego nasilenia objawów lęku (w przebiegu zaburzeń lękowych bądź depresyjnych). Należy także pamiętać o pobudzającym działaniu niektórych leków (np. β -mimetyków, leków stymulujących, niektórych leków przeciwdepresyjnych, leków o działaniu cholinergicznym). Trudności z utrzymaniem snu mogą być konsekwencją parasomnii (np. lęków nocnych, zaburzeń zachowania snu REM [*rapid eye movement*]), okresowych ruchów kończyn w śnie, zaburzeń oddychania podczas snu. Śródnocne wybudzenia wynikają często z nykturii (w przebiegu schorzeń internistycznych bądź jako efekt przyjmowania leków moczopędnych) oraz z dolegliwości bólowych. Wykrycie i skuteczne leczenie wymienionych powyżej

schorzeń w większości przypadków będzie prowadzić do poprawy jakości snu.

Zewnętrzne czynniki zaburzające sen są często bardzo oczywiste — i być może dlatego tak rzadko stanowią przedmiot rozmowy z pacjentem. Należy upewnić się, czy dysponuje on oddzielnym pokojem — sypialnią oraz czy ten pokój (i łóżko) służą wyłącznie do spania. Pomieszczenie, w którym pacjent śpi, powinno być w czasie snu kompletnie zaciemnione oraz zapewniać optymalną (chłodną) temperaturę. Sypialnia powinna także być maksymalnie wyciszona [1].

■ Niefarmakologiczne metody terapii

Celowaną terapią I rzutu w bezsenności według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Badań Snu (ESRS, *European Sleep Research Society*) jest poznawczo-behawioralna terapia bezsenności (CBT-I, *cognitive behavioral therapy for insomnia*) [2]. Terapia poznawczo-behawioralna należy do zadań psychologów — psychoterapeutów, którzy dodatkowo uzyskali kompetencje pozwalające prowadzić terapię bezsenności. W warunkach praktyki lekarskiej można jednak próbować wdrożyć niektóre elementy tej terapii. Obejmuje ona kilka obszarów:

- psychoedukacja w zakresie higieny snu,
- terapia relaksacyjna,
- restrykcja snu i kontrola bodźców,
- terapia poznawcza.

Higiena snu to zbiór zasad dotyczących zachowania pacjenta oraz warunków, w jakich żyje, a które mają ułatwić prawidłowy sen. Psychoedukacja polega na przedstawianiu pacjentom tych zasad i motywowaniu do ich wdrożenia. Terapia relaksacyjna polega na ćwiczeniu z pacjentem technik pozwalających na redukcję odczuwanego napięcia (np. technik medytacyjnych).

Restrykcja snu polega na ograniczaniu czasu spędzanego przez pacjenta w łóżku niemal wyłącznie do spania — tak by osiągnąć wydajność snu (stosunek czasu snu do czasu spędzonego w łóżku) na poziomie około

80–85% [3]. W przypadku wydajności snu mniejszej niż 80% czas spędzany w łóżku należy zredukować o 15–30 minut, pamiętając, że minimalny czas spędzany w łóżku powinien się wahać między 4 a 6 godzin. W przypadku wydajności snu sięgającej powyżej 85% czas spędzany w łóżku można wydłużyć o 15–30 minut. Wydłużanie lub skracanie czasu spędzanego w łóżku należy wprowadzać w odstępach tygodniowych. Praktycznie niezbędnym elementem takiej terapii jest prowadzony przez pacjenta dzienniczek snu [4]. W badaniach klinicznych wykazano, że wprowadzenie takiej interwencji jest możliwe w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej [5].

Kontrola bodźców to metoda mająca na celu wytworzenie jednoznacznego skojarzenia snu z sypialnią oraz przywrócenie prawidłowego dobowego schematu zasypiania i budzenia się [6]. Pacjent ma za zadanie przestrzeganie kilku zasad:

1. Kładę się do łóżka tylko, gdy jestem senny.
2. Wstaję z łóżka, gdy nie jestem senny.
3. Łóżko służy mi tylko do spania i seksu.
4. Codziennie wstaję o tej samej porze.
5. Nie drzemię w ciągu dnia.

Terapia poznawcza ma na celu wyeliminowanie utrudniających osiągnięcie i utrzymanie prawidłowego rytmu snu i czuwania przekonań i zachowań pacjenta dotyczących snu i bezsenności. Terapeuta powinien skupiać się na „oduczaniu” pacjenta niepotrzebnego zamartwiania się swoją bezsennością lub przesadnego niepokojenia się konsekwencjami braku snu. Skuteczność poznawczo-behawioralnej terapii bezsenności została wykazana w wielu badaniach klinicznych, co zostało potwierdzone w metaanalizie przeprowadzonej przez Trauera i wsp. [7].

■ Farmakoterapia bezsenności

Leczenie farmakologiczne w terapii bezsenności jest postępowaniem drugiego rzutu, w przypadku nieskuteczności lub niewielkiego efektu prawidłowo prowadzonej interwencji niefarmakologicznej. Należy pamiętać

o dwóch zasadniczych niedoskonałościach terapii farmakologicznej w bezsenności:

- 1) w większości przypadków nie eliminuje przyczyny zaburzenia;
- 2) zawsze wiąże się z ryzykiem uzależnienia.

Dostępny w Polsce „arsenał” farmakologiczny w terapii bezsenności sprowadza się do leków wpływających na receptor typu A kwasu gamma-amino masłowego (GABA-A) i niektórych leków przeciwdepresyjnych o działaniu sedatywnym.

Benzodiazepiny są agonistami receptora GABA-A, o wieloletniej tradycji stosowana w leczeniu bezsenności. Niezależnie od rodzaju cząsteczki, benzodiazepiny są zalecane, tak przez Amerykańską Akademię Medycyny Snu, jak i przez Europejskie Towarzystwo Badań Snu, w krótkotrwałym leczeniu bezsenności. „Krótkotrwałe” leczenie oznacza terapię trwającą nie dłużej niż 4 tygodnie. Badania z zastosowaniem benzodiazepin w bezsenności były przeprowadzane kilkadziesiąt lat temu, przy zachowaniu innych niż obecnie standardów weryfikacji leków. Brakuje przede wszystkim dobrych jakościowo badań klinicznych z randomizacją, które mogłyby się stać podstawą do przeprowadzenia metaanaliz i ujęcia w zaleceniach konkretnych cząsteczek. Autorzy zaleceń Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu z benzodiazepin dostępnych w Polsce wskazują jedynie na temazepam, stosowany w dawce 15 mg wieczorem. Dostępne rezultaty badań klinicznych wskazują, że lek ten redukuje subiektywną latencję snu, wydłuża subiektywny całkowity czas snu oraz skraca czas wybudzeń po zaśnięciu i podwyższa efektywność snu. Z tego względu lek ów (w dawce 15 mg) jest zalecany w terapii bezsenności z trudnościami w inicjacji snu oraz w utrzymaniu snu [8]. Autorzy europejskich zaleceń odnoszą się do benzodiazepin jako całej grupy leków (nie wskazując na konkretne molekuly). Na podstawie wielu metaanaliz, do których włączono badania z zastosowaniem benzodiazepin, autorzy zalecają krótkotrwałe stosowanie benzodiazepin (do 4 tygodni), nie rekomendują

długotrwałego stosowania tych leków i zwracając uwagę na podwyższone ryzyko działań niepożądanych [2].

Drugą grupą leków oddziałujących na receptor GABA są agoniści receptora benzodiazepinowego: zopiklon, zaleplon, zolpidem i eszopiklon (nieдоступny w Polsce). Cząsteczki te były oceniane w bardziej rygorystycznych (w porównaniu z benzodiazepinami) badaniach klinicznych, wciąż jednak brakuje silnych podstaw do formułowania zaleceń. Amerykańska Akademia Medycyny Snu (AASM, *American Academy of Sleep Medicine*) zaleca stosowanie eszopiklonu (w dawce 2–3 mg wieczorem) oraz zaleplonu (w dawce 5 lub 10 mg) oraz zolpidemu (w dawce 10 mg) w bezsenności z trudnościami z zaśnięciem. W przypadku zaburzeń utrzymania snu (wybudzeń śródnocnych, przedwczesnego budzenia się) eksperci AASM zalecają eszopiklon (w dawce 2–3 mg) oraz zolpidem (w dawce 10 mg). Autorzy zaleceń nie są tak szczegółowi w swoich rekomendacjach, wskazują jednak na fakt, że agoniści receptora benzodiazepinowego wykazują równą skuteczność co benzodiazepiny a czas terapii nie powinien przekraczać 4 tygodni [2, 8].

Zarówno benzodiazepiny jak i agoniści receptora benzodiazepinowego kojarzą się z podwyższonym ryzykiem nadużywania leków i uzależnienia. W świetle tej potocznej, płynącej z klinicznego doświadczenia wiedzy zaskakujący jest brak prospektywnych badań epidemiologicznych pozwalających na rzetelne oszacowanie zagrożenia uzależnieniem od leków oddziałujących na receptor GABA i wyznaczenie „bezpiecznego” czasu trwania terapii tymi lekami. Należy jednak mieć świadomość, że badania takie były bardzo trudne do zaprojektowania i przeprowadzenia. Obecnie istnieje jedynie czterotygodniowa granica leczenia wyznaczona (nieco arbitralnie) przez ekspertów ESRS.

Kolejna grupa leków do stosowania w farmakoterapii przewlekłej bezsenności to leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym.

Doksepina, lek przeciwdepresyjny wywierający działanie antagonistyczne na receptor histaminowy, stosowana w bardzo małych dawkach (3–6 mg) okazała się skuteczna w leczeniu pierwotnej bezsenności. W wielu badaniach z zastosowaniem polisomnografii wykazano, że doksepina zwiększa całkowity czas snu, skraca czas wybudzeń po zaśnięciu oraz prowadzi do poprawy wydajności snu [9–11]. Yeung i wsp. [12] w przeprowadzonej metaanalizie potwierdzili, że doksepina w dawce 1–6 mg poprawia stabilność snu i wydłuża jego całkowity czas, nie wywierając jednocześnie istotnego wpływu na latencję snu. Kolejnym lekiem przeciwdepresyjnym o działaniu sedatywnym, wykorzystywanym w leczeniu bezsenności, jest trazodon. W randomizowanym badaniu klinicznym Walsh i wsp. [13] porównali skuteczność 50 mg trazodonu z 10 mg zolpidemu oraz placebo. Autorzy badania stwierdzili, że trazodon istotnie wydłużał całkowity czas snu oraz skracał czas wybudzeń po zaśnięciu. Nie miał on natomiast wpływu na latencję snu bądź na subiektywną jakość snu. W badaniu Wichniaka i wsp. [14] trazodon wydłużał subiektywny całkowity czas snu oraz skracał latencję snu. W badaniach z zastosowaniem zapisów polisomnograficznych stwierdzono, że trazodon poprawiał stabilność snu oraz redukował obiektywne wykładniki dziennej senności [15]. Opublikowana w 2018 roku metaanaliza badań klinicznych z randomizacją, z zastosowaniem trazodonu, wykazała, że pacjenci otrzymujący trazodon odczuwają lepszą subiektywną jakość snu oraz rzadziej budzą się w ciągu nocy. Nie odnotowano natomiast istotnych różnic z placebo w odniesieniu do latencji, wydajności snu czy czasu wybudzeń po zaśnięciu [16]. Amerykańska Akademia Medycyny Snu w swoich zaleceniach wskazuje na doksepinę, jako lek skuteczny w bezsenności z zaburzeniami utrzymania snu [8]. Europejskie zalecenia ograniczają się do wskazania na sedatywne leki przeciwdepresyjne jako skuteczne w farmakoterapii bezsenności [2].

Lekiem często rozważanym w terapii bezsenności jest melatonina. Substancja ta na pewno jest skuteczna w terapii zaburzeń rytmu okołodobowego (przede wszystkim zjawiska „jet lag”, związanego z przemieszczaniem się między różnymi strefami czasowymi na Ziemi) oraz w leczeniu zaburzeń zachowania w fazie snu REM (parasomnii snu REM polegającej na zaniknięciu atonii związanej ze snem REM oraz „odgrywaniu” marzeń sennych podczas spania). Dane dotyczące skuteczności melatoniny w terapii bezsenności są sprzeczne. W metaanalizie przeprowadzonej przez Brzezinskiego i wsp. [17] wykazano, że melatonina prowadziła do skrócenia latencji snu, wydłużenia całkowitego czasu snu i zwiększenia efektywności snu. Należy jednak zwrócić uwagę, że efekt terapeutyczny melatoniny był niewielki (skrócenie latencji snu o 4 min, wydłużenie czasu snu o 12 min). Podobne wnioski wypływają z badania Auld i wsp. [18]. Ze względu na niewielki wpływ wywierany przez melatoninę ani ESRS, ani AASM nie zalecają stosowania jej w terapii bezsenności [2, 8].

Istotna rola melatoniny w kontroli okołodobowego rytmu snu i czuwania spowodowała badania nad możliwością wykorzystania w terapii bezsenności egzogennej substancji agonistycznej dla receptora melatoniny. Po serii badań klinicznych wprowadzono (w USA) do praktyki klinicznej ramelteon — agonistę receptorów melatoniny. Lek ten jest zalecany przez AASM w terapii bezsenności z zaburzeniami inicjacji snu w dawce 8 mg wieczorem. Wyniki badań klinicznych wykazały niewielkie skrócenie latencji snu oraz wydłużenie całkowitego czasu snu u osób przyjmujących ramelteon. Co bardzo istotne, zwłaszcza w porównaniu z innymi częsteczkami stosowanymi w terapii bezsenności, ramelteon charakteryzuje się niskim potencjałem uzależniającym [19–21]. Obecnie nie jest dostępny w Europie i nie pojawia się w europejskich zaleceniach terapii bezsenności.

Kolejnym neuroprzebiegiem odgrywającym istotną rolę w kontroli rytmu snu i czuwania jest oreksyna, produkowana przez populację neuronów podwzgórza. Transmisja oreksynergiczna wpływa na wiele procesów metabolicznych, między innymi działa stymulująco, utrzymując organizm w stanie czuwania. Niedobór oreksyny odpowiada za objawy narkolepsji: nadmierną senność dzienną i przymusowe drzemki [22]. W przypadku bezsenności zasadne byłoby zastosowanie antagonistów oreksyny. Taką cząsteczką jest dopuszczony do stosowania w USA suworeksant — w dawce 10–20 mg wywiera pozytywny wpływ na latencję snu, całkowity czas snu, czas wybudzeń po zaśnięciu i subiektywną jakość snu. Jednocześnie nie obserwowano w przypadku tego leku istotnego potencjału wywoływania uzależnień. Najczęstszym działaniem niepożądanym była nadmierna senność dzienna [23–25]. Amerykańska Akademia Medycyny Snu zaleca stosowanie tego leku w terapii bezsenności z trudnościami z utrzymaniem snu. Lek nie jest jeszcze dopuszczony do obrotu w Europie. Trwają badania nad kolejnymi cząsteczkami o podobnym mechanizmie działania — almoreksantem, filoreksantem, lemboreksantem.

Leczenie farmakologiczne bezsenności z wyboru stosuje się w przypadku zaburzeń snu w przebiegu chorób psychicznych. W takich sytuacjach leki nasenne powinny zostać włączone czasowo wraz z odpowiednią terapią przyczynową.

PODSUMOWANIE

Należy pamiętać, że podobnie jak w przypadku każdej choroby, lepiej jest zapobiegać bezsenności niż ją leczyć. Kształtowanie prawidłowych nawyków odnośnie do dyscypliny rytmu okołodobowego i podkreślanie znaczenia snu dla zdrowia psychicznego i fizycznego mogą zredukować częstość bezsenności. W momencie, gdy bezsenność zostanie rozpoznana, należy pamiętać, że w pierwszej kolejności trzeba wykorzystać potencjał

interwencji nefarmakologicznych, zmieniających podejście pacjenta do snu. W sytuacji, gdy konieczna farmakoterapia staje się niezbędna, nie wolno zapominać o potencjale uzależniającym klasycznych leków nasennych. Trzeba także pamiętać o wciąż poszerzającym się wachlarzu możliwości terapeutycznych.

Problemem w codziennej praktyce lekarza rodzinnego może się jednak okazać możliwość zastosowania technik behawioralnych. Pacjenci oczekują szybkiej i skutecznej terapii. Stosowanie metod nefarmakologicznych niejednokrotnie wymaga poświęcenia większej ilości czasu i systematyczności w celu uzyskania zadowalającego efektu. Wdrożenie rekomendowanych sposobów leczenia jest zatem dużym wyzwaniem dla lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, w obliczu zakorzenionego przeświadczenia pacjentów o konieczności stosowania farmakoterapii, potęgowanego dodatkowo przez często niewystarczające warunki socjalno-bytowe.

PIŚMIENNICTWO

1. Avidan AY, Neubauer DN. Chronic Insomnia Disorder. Continuum (Minneapolis, Minn). 2017; 23(4, Sleep Neurology): 1064–1092, doi: [10.1212/01.CON.0000522244.13784.bf](https://doi.org/10.1212/01.CON.0000522244.13784.bf), indexed in Pubmed: [28777177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28777177/).
2. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017; 26(6): 675–700, doi: [10.1111/jsr.12594](https://doi.org/10.1111/jsr.12594), indexed in Pubmed: [28875581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28875581/).
3. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. Psychiatr Clin North Am. 1987; 10(4): 541–553, doi: [10.1016/s0193-953x\(18\)30532-x](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(18)30532-x), indexed in Pubmed: [3332317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3332317/).
4. Miller CB, Espie CA, Epstein DR, et al. The evidence base of sleep restriction therapy for treating insomnia disorder. Sleep Med Rev. 2014; 18(5): 415–424, doi: [10.1016/j.smrv.2014.01.006](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.01.006), indexed in Pubmed: [24629826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629826/).
5. Falloon K, Elley CR, Fernando A, et al. Simplified sleep restriction for insomnia in general practice: a randomised controlled trial. Br J Gen Pract. 2015; 65(637): e508–e515, doi: [10.3399/bjgp15X686137](https://doi.org/10.3399/bjgp15X686137), indexed in Pubmed: [26212846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26212846/).
6. Harris J, Lack L, Kemp K, et al. A randomized controlled trial of intensive sleep retraining (ISR): a brief conditioning treatment for chronic insomnia. Sleep. 2012; 35(1): 49–60, doi: [10.5665/sleep.1584](https://doi.org/10.5665/sleep.1584), indexed in Pubmed: [22215918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22215918/).
7. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic

- Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 163(3): 191–204, doi: [10.7326/M14-2841](https://doi.org/10.7326/M14-2841), indexed in Pubmed: [26054060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054060/).
8. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13(2): 307–349, doi: [10.5664/jcsm.6470](https://doi.org/10.5664/jcsm.6470), indexed in Pubmed: [27998379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998379/).
9. Roth T, Rogowski R, Hull S, et al. Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in Adults with Primary Insomnia. *Sleep.* 2007; 30(11): 1555–1561, doi: [10.1093/sleep/30.11.1555](https://doi.org/10.1093/sleep/30.11.1555).
10. Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, et al. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep.* 2011; 34(10): 1433–1442, doi: [10.5665/SLEEP.1294](https://doi.org/10.5665/SLEEP.1294), indexed in Pubmed: [21966075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21966075/).
11. Lankford A, Rogowski R, Essink B, et al. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. *Sleep Med.* 2012; 13(2): 133–138, doi: [10.1016/j.sleep.2011.09.006](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.09.006), indexed in Pubmed: [22197474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22197474/).
12. Yeung WF, Chung KF, Yung KP, et al. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2015; 19: 75–83, doi: [10.1016/j.smrv.2014.06.001](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.001), indexed in Pubmed: [25047681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25047681/).
13. Walsh J, Erman M, Erwin CW, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 1998; 13(3): 191–198, doi: [10.1002/\(sici\)1099-1077\(199804\)13:3<191::aid-hup972>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1077(199804)13:3<191::aid-hup972>3.0.co;2-x).
14. Wichniak A, Wierzbicka A, Sobańska A, et al. The effectiveness of treatment with trazodone in patients with primary insomnia without and with prior history of hypnotics use. *Pol Merkuriusz Lekarski.* 2007; 23(133): 41–46, indexed in Pubmed: [18051828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18051828/).
15. Roth AJ, McCall WV, Liguori A. Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. *J Sleep Res.* 2011; 20(4): 552–558, doi: [10.1111/j.1365-2869.2011.00928.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00928.x), indexed in Pubmed: [21623982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21623982/).
16. Yi XY, Ni SF, Ghadami MR, et al. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med.* 2018; 45: 25–32, doi: [10.1016/j.sleep.2018.01.010](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.01.010), indexed in Pubmed: [29680424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29680424/).
17. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2005; 9(1): 41–50, doi: [10.1016/j.smrv.2004.06.004](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.06.004), indexed in Pubmed: [15649737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15649737/).
18. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, et al. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2017; 34: 10–22, doi: [10.1016/j.smrv.2016.06.005](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.06.005), indexed in Pubmed: [28648359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648359/).
19. Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, et al. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep.* 2009; 32(3): 351–360, doi: [10.1093/sleep/32.3.351](https://doi.org/10.1093/sleep/32.3.351), indexed in Pubmed: [19294955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19294955/).
20. Roth T, Seiden D, Sainati S, et al. Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med.* 2006; 7(4): 312–318, doi: [10.1016/j.sleep.2006.01.003](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.01.003), indexed in Pubmed: [16709464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16709464/).
21. Mini LJ, Wang-Weigand S, Zhang J. Self-reported efficacy and tolerability of ramelteon 8 mg in older adults experiencing severe sleep-onset difficulty. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007; 5(3): 177–184, doi: [10.1016/j.amjopharm.2007.09.004](https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.09.004), indexed in Pubmed: [17996657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17996657/).
22. Sieminski M, Szypienbejl J, Partinen E. Orexins, Sleep, and Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20(9): 79, doi: [10.1007/s11906-018-0879-6](https://doi.org/10.1007/s11906-018-0879-6), indexed in Pubmed: [29992504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29992504/).
23. Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13(5): 461–471, doi: [10.1016/S1474-4422\(14\)70053-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70053-5), indexed in Pubmed: [24680372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24680372/).
24. Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, et al. Suvorexant in Patients With Insomnia: Results From Two 3-Month Randomized Controlled Clinical Trials. *Biol Psychiatry.* 2016; 79(2): 136–148, doi: [10.1016/j.biopsych.2014.10.003](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.003), indexed in Pubmed: [25526970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25526970/).
25. Born S, Gauvin DV, Mukherjee S, et al. Preclinical assessment of the abuse potential of the orexin receptor antagonist, suvorexant. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017; 86: 181–192, doi: [10.1016/j.yrtph.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.03.006), indexed in Pubmed: [28279667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28279667/).